Münster.1933.№ 15

Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster/Westf.

Über den Einfluß der Digitalisstoffe Digitalin, Digitaligenin und Gitoxin auf biologische Oxydationsvorgänge.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster/Westf.

vorgelegt von

Hans Buddeberg
(Zahnarzt)
aus Oldenburg i. O.

1933.

Druck: Handelsdruckerei C. Trute, Quakenbrück i. H.

Dekan: Prof. Dr. Esch
Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann
Korreferent: Prof. Dr. K. Zipf

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster/Westf.

Meinen Eltern
und meiner Schwester in Dankbarkeit!

Über den Einfluß der Digitalisstoffe Digitalin, Digitaligenin und Gitoxin auf biologische Oxydationsvorgänge.

Die Gattung Digitalis umfaßt eine große Anzahl von Arten. Für die Herztherapie fand bisher im wesentlichen Digitalis purpurea Anwendung. In jüngster Zeit jedoch fand auch Digitalis lanata Eingang in die Therapie, da von verschiedenen Seiten festgestellt worden ist, daß sie die Digitalis purpurea im Tierversuch an Wirksamkeit übertrifft. Nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse sind in der Digitalis purpurea folgende herzwirksame Glykoside enthalten: 1. das Digitoxin, 2. das Gitoxin, 3. das Gitalin und 4. das Digitalin.

Die Digitalis lanata ist von Digitalis purpurea durch ihren Gehalt an Glykosiden verschieden. In der Digitalis lanata sind bisher nachgewiesen worden: das Digitoxin, das Digitalin, das Lanadigin und das Digoxin. Das Digitoxin und das Digitalin finden sich also in beiden Gattungen der Digitalis, während das Gitoxin und das Gitalin nur in Digitalis purpurea und das Lanadigin und Digoxin nur in Digitalis lanata vorkommen.

Die Glykoside gehen durch hydrolytische Abspaltungen von Zuckergruppen, die bei den einzelnen Glykosiden verschieden sein können, in die weit schwächer herzwirksamen Genine, auch Aglykone genannt, über. Nicht jedes Glykosid liefert ein bestimmtes, nur ihm zukommendes Genin; vielmehr können verschiedene Glykoside in ein und dasselbe Genin gespalten werden.

Auf Grund unserer Kenntnisse lassen sich für die Spaltung der Glykoside folgende Gleichungen aufstellen [1]):

1. Digitoxin, $C_{41}H_{64}O_{13}$

$$\underset{\text{Digitoxin}}{C_{41}H_{64}O_{13}} + 3\,H_2O = \underset{\text{Digitoxigenin}}{C_{23}H_{34}O_4} + 3\,\underset{\text{Digitoxose}}{C_6H_{12}O_4}$$

[1]) C. Mannich, P. Mohs u. W. Mauss: Arch. d. Pharmazie u. Berichte d. Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, 1930, H. 7.

2. Gitoxin, $C_{41}H_{64}O_{14}$ (Synonyma: Bigitalin und Anhydrogitalin).

$C_{41}H_{64}O_{14} + 3\,H_2O = C_{23}H_{34}O_5 + 3\,C_6H_{12}O_4$
Gitoxin — Gitoxigenin — Digitoxose

$C_{23}H_{34}O_5 = C_{23}H_{30}O_3 + 2\,H_2O$
Gitoxigenin — Digitaligenin

3. Gitalin, $C_{35}H_{56}O_{12}$

$C_{35}H_{56}O_{12} + 2\,H_2O = C_{23}H_{36}O_6 + 2\,C_6H_{12}O_4$
Gitalin — Gitaligenin (Gitoxigenin-hydrat) — Digitoxose

4. Digitalin, $C_{36}H_{56}O_{14}$

$C_{36}H_{56}O_{14} + 2\,H_2O = C_{23}H_{34}O_5 + C_6H_{12}O_6 + C_7H_{14}O_5$
Digitalin — Gitoxigenin — Glukose — Digitalose

$C_{23}H_{34}O_5 = C_{23}H_{30}O_3 + 3\,H_2O$
Gitoxigenin — Digitaligenin

5. Lanadigin, $C_{41}H_{66}O_{17}$

$C_{41}H_{66}O_{17} + H_2O = C_{23}H_{34}O_5 + C_6H_{12}O_4 + C_{12}H_{22}O_9$
Lanadigin — Lanadigigenin — Digitoxose — Disaccharid

6. Digoxin, $C_{41}H_{64}O_{14}$

$C_{41}H_{64}O_{14} + 3\,H_2O = C_{23}H_{34}O_5 + 3\,C_6H_{12}O_4$
Digoxin — Digoxigenin = Lanadigigenin — Digitoxose

Wie aus der Uebersicht zu ersehen ist, ist die Muttersubstanz des Digitaligenins das Digitalin und das Gitoxin; des Lanadigigenins = Digoxigenins, das Lanadigin und das Digoxin.

Der Einfluß der oben aufgeführten Glykoside und Genine auf intermediäre Stoffwechselvorgänge ist im hiesigen Institut durch Haarmann und Mitarbeiter[1]) systematisch bearbeitet worden. Die Untersuchungen erstreckten sich zunächst im wesentlichen auf den Abbau der Kohlenhydrate. In der ersten Reihe von den Versuchen wurden die anaeroben Spaltungsvorgänge untersucht, die das Glukose- und Glykogenmolekül in einfachere Verbindungen überführen. Die zweite Gruppe von Versuchen betrifft die biologischen Oxydationsvorgänge, deren Größe mit der Warburg'schen Apparatur bestimmt wurde.

Ueber den Einfluß der Glykoside und Genine der Digitalisreihe auf die Sauerstoffatmung der Gewebe liegen bereits einige Unter-

[1]) W. Haarmann u. Mitarbeiter: unveröffentlichte Untersuchung.

suchungen aus dem hiesigen Institut vor. Friebel[2]) prüfte die Atmungsgröße der Gewebe unter der Einwirkung von Digitoxin, Digitoxigenin und Gitalin, Pötting[3]) unter anderem die von Lanadigin und Lanadigigenin.

In der vorliegenden Arbeit sollen das Digitalin und sein Genin Digitaligenin, ferner das Gitoxin auf ihre Stoffwechselwirksamkeit hin geprüft werden.

Da mit diesen Stoffen — die übrigen oben angeführten, noch fehlenden Glykoside und Genine, nämlich Gitaligenin und Digoxin, sind im Handel und Industrie nicht erhältlich — die Untersuchungen über die Wirkung der Herzmittel auf die oxydativen Vorgänge im Gewebe ihren Abschluß gefunden haben, soll am Schluß der Arbeit die Wirkungsweise und Wirkungsstärke der einzelnen Stoffe besprochen und miteinander verglichen werden.

Alles Methodische kann, weil allgemein bekannt, übergangen werden. Die Konzentrationen der zugesetzten Verbindungen sind in den Tabellen angegeben.

Versuchsserie I.

Die Einwirkung der Glykoside, Digitalin und Gitoxin und des Genins Digitaligenin auf die Muskelatmung ist aus den Tabellen 1—3 zu ersehen. Die beobachtete Sauerstoffzehrung ist auf die Verbrennung der im Gewebe präformierten Nährstoffe zu beziehen.

Wie aus den Versuchen hervorgeht, setzen die untersuchten Stoffe die Sauerstoffatmung des Gewebes beträchtlich herab. Am stärksten

Tabelle 1, ohne Zusatz.

Muskel, Frosch.

Konzentration	Digitalin				
	cmm O_2 pro ½ g n. Std.		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0	134	137	100	100	100
$2 \cdot 10^{-10}$	111	115	83	84	84
$2 \cdot 10^{-9}$	55	61	41	45	43
$2 \cdot 10^{-8}$	85	88	64	64	64
$2 \cdot 10^{-7}$	94	100	70	73	72
$2 \cdot 10^{-6}$	71	73	53	53	53

[2]) W. Friebel: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.
[3]) K. Pötting: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.

Tabelle 2, ohne Zusatz.
Muskel, Frosch.

Konzentration	Digitaligenin				
	cmm O_2 pro ½ g n. Std.		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0	160	163	100	100	100
2.10^{-10}	135	142	84	87	86
2.10^{-9}	115	120	72	73	73
2.10^{-8}	123	126	77	77	77
2.10^{-7}	126	136	79	83	81
2.10^{-6}	123	127	77	87	87

Tabelle 3, ohne Zusatz.
Muskel, Frosch.

Konzentration	Gitoxin				
	cmm O_2 pro ½ g n. Std.		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0	138	144	100	100	100
2.10^{-10}	108	111	78	77	78
2.10^{-9}	117	123	85	85	85
2.10^{-8}	95	97	69	66	68
2.10^{-7}	108	114	78	79	79
2.10^{-6}	112	113	81	79	80

toxisch ist das Digitalin. Es folgt das Gitoxin, während das Digitaligenin schwächer wirksam ist. Das Digitalin ist an Wirksamkeit, was Hemmung der Gewebsoxydation angeht, dem Gitoxin weit überlegen. Die maximale Hemmung liegt beim Digitalin und seinem Genin bei der Verdünnung von 2.10^{-9}, beim Gitoxin bei der Verdünnung von 2.10^{-8}. Die Giftwirkung ist also der Konzentration nicht proportional. Sie wird vielmehr mit ansteigender Dosierung

geringer. Beim Digitalin erfolgt bei der stärksten Konzentration ein erneutes starkes Abfallen der Sauerstoffaufnahme. Die Hemmung bleibt aber niedriger als bei der Konzentration von $2 . 10^{-9}$. Die Größenordnung der durch die Gifte maximal herabgesetzten Gewebsatmung beträgt beim Digitalin über 50 %, bei dem Genin nur 25 % und beim Gitoxin ungefähr 30 %.

Versuchsserie II.

Ein ganz anderes Wirkungsbild zeigen die Versuche mit zugesetztem Laktat in Form von Natriumlaktat. Durch Erhöhung der

Tabelle 4, Laktat.
Muskel, Frosch.

Konzentration	Digitalin				
	cmm O_2 pro ½ g n. Std.		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0	128	137	100	100	100
$2 . 10^{-10}$	138	146	108	106	107
$2 . 10^{-9}$	88	93	69	68	69
$2 . 10^{-8}$	119	126	93	92	93
$2 . 10^{-7}$	108	115	85	84	84
$2 . 10^{-6}$	98	98	78	72	75

Tabelle 5, Laktat.
Muskel, Frosch.

Konzentration	Digitaligenin				
	cmm O_2 pro ½ g n. Std.		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0	128	133	100	100	100
$2 . 10^{-10}$	96	100	75	75	75
$2 . 10^{-9}$	107	115	84	86	85
$2 . 10^{-8}$	61	67	48	50	49
$2 . 10^{-7}$	69	75	54	56	55
$2 . 10^{-6}$	76	78	59	59	59

Tabelle 6, Laktat.
Muskel, Frosch.

Konzentration	Gitoxin				
	cmm O_2 pro ½ g n. Std.		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0	128	129	100	100	100
2.10^{-10}	135	142	105	110	108
2.10^{-9}	145	154	113	119	116
2.10^{-8}	98	104	76	80	78
2.10^{-7}	101	104	79	80	80
2.10^{-6}	91	102	71	79	75

Laktatkonzentration im Gewebe werden die Abbaubedingungen für die Milchsäure verbessert, indem die Oxydation der übrigen noch im Gewebe vorhandenen Nährstoffe zurückgedrängt wird. Wie aus den Tabellen 4—6 hervorgeht, verschlechtern die drei geprüften Stoffe die Milchsäureverbrennung sehr beträchtlich. Im Gegensatz zu den Versuchen ohne Zusatz von Laktat ist das Genin Digitaligenin den Glykosiden an Giftigkeit weit überlegen. Die Sauerstoffaufnahme bei der Konzentration von 2.10^{-8} ist um 50 % herabgesetzt. Bei den beiden Glykosiden wird in starken Verdünnungen von 2.10^{-10} und beim Gitoxin auch bei der Verdünnung von 2.10^{-9} eine Steigerung der Milchsäureoxydation beobachtet, die besonders beim Gitoxin recht beträchtlich ist. Es sei besonders hervorgehoben, daß die gleiche Konzentration (2.10^{-9}) beim Gitoxin die Milchsäureoxydation maximal anregt, beim Digitalin dagegen maximal verschlechtert.

Versuchsserie III.

Bei den Untersuchungen des Muskelstoffwechsels spielt das Verhalten des Glykogens eine besondere Rolle, weil das Glykogen die Hauptenergiequelle für den Muskelstoffwechsel ist.

Wie die Tabellen 7—9 zeigen, setzen die drei Stoffe den oxydativen Glykogenabbau sehr stark herab. Die Hemmung nimmt mit der Konzentration zu. Die stark reduzierte Glykogenoxydation beträgt ungefähr die Hälfte des Kontrollversuches, beim Digitalin sogar nur ²/₅.

An welchen fermentativen Vorgängen die Hemmungswirkung einsetzt, läßt sich aus den angegebenen Versuchen nicht ohne weiteres

ableiten. Da nach den Untersuchungen von Haarmann und Mitarbeitern die Milchsäurebildung als die anoxydative Phase des Glykogenabbaus durch die Digitalislykoside und ihre Genine nicht beeinträchtigt wird, sondern sogar zumeist angeregt ist, müssen wir annehmen, daß die Giftwirkung an den eigentlichen Oxydationsvorgängen angreift, welche die hydolytischen Spaltungsprodukte des Glykogens unter Aufnahme von Sauerstoff bis zu den Endprodukten der Verbrennung, nämlich zu CO_2 und H_2O überführen.

Tabelle 7, Glykogen.
Muskel, Frosch.

Konzentration	Digitalin				
	cmm O_2 pro ½ g n. Std.		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0	147	152	100	100	100
2.10^{-10}	100	108	68	72	70
2.10^{-9}	83	88	56	58	57
2.10^{-8}	75	78	51	51	51
2.10^{-7}	53	58	36	38	37
2.10^{-6}	62	64	42	42	42

Tabelle 8, Glykogen.
Muskel, Frosch.

Konzentration	Digitaligenin				
	cmm O_2 pro ½ g n. Std.		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0	102	110	100	100	100
2.10^{-10}	61	70	60	64	62
2.10^{-9}	65	69	64	63	64
2.10^{-8}	54	56	53	51	52
2.10^{-7}	51	53	50	48	50
2.10^{-6}	58	61	57	55	56

Tabelle 9, Glykogen.
Muskel, Frosch.

Konzentration	Gitoxin				
	cmm O_2 pro ½ g n. Std.		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0	128	133	100	100	100
2.10^{-10}	104	111	81	83	82
2.10^{-9}	131	138	102	104	103
2.10^{-8}	119	122	93	93	93
2.10^{-7}	108	112	84	84	84
2.10^{-6}	64	68	50	51	51

Versuchsserie IV.

Zu den bisher besprochenen Versuchen wurde die Muskulatur von Fröschen verwendet. Für die folgenden Untersuchungen dagegen fand mehrfach mit Wasser stark extrahierte Muskulatur von Kaninchen Verwendung. Eine derart vorbehandelte Muskulatur zeigt keinen Sauerstoffverbrauch, weil durch das Auswaschen mit Wasser die Nährstoffe entfernt wurden. Setzt man einem solchen Gewebe bernsteinsaures Natrium zu, so erfolgt eine lebhafte Sauerstoffzehrung,

Tabelle 10, Bernsteinsäure.
ausgewaschener Muskel, Kaninchen.

Konzentration	Digitalin				
	cmm O_2 pro ½ g n. Std.		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0	87	93	100	100	100
2.10^{-10}	84	92	97	99	98
2.10^{-9}	89	96	102	103	103
2.10^{-8}	78	82	90	88	89
2.10^{-7}	85	90	98	97	98
2.10^{-6}	85	87	98	94	96

Tabelle 11, Bernsteinsäure.
ausgewaschener Muskel, Kaninchen.

Konzentration	Digitaligenin				
	cmm O_2 pro ½ g n. Std.		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0	74	76	100	100	100
2.10^{-10}	85	88	115	116	116
2.10^{-9}	79	81	107	107	107
2.10^{-8}	68	71	92	94	93
2.10^{-7}	67	72	90	95	93
2.10^{-6}	74	80	100	106	104

Tabelle 12, Bernsteinsäure.
ausgewaschener Muskel, Kaninchen.

Konzentration	Gitoxin				
	cmm O_2 pro ½ g n. Std.		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0	96	102	100	100	100
2.10^{-10}	111	115	116	113	115
2.10^{-9}	120	123	125	121	123
2.10^{-8}	95	100	99	98	99
2.10^{-7}	98	100	102	98	100
2.10^{-6}	85	90	89	89	89

indem die Bernsteinsäure unter Aufnahme von Sauerstoff zu Fumarsäure oxydiert wird:

$$HOOC.CH_2.CH_2.COOH + {}^1/_2 O_2 = HOOC.CH = CH.COOH + H_2O.$$

Wie aus den Tabellen 10—12 ersichtlich ist, ist der Einfluß der Digitalisstoffe auf die Bernsteinsäureoxydation nur gering. Die gelegentlich beobachteten Hemmungen der Sauerstoffaufnahme sind nur geringfügiger Art. Bemerkenswert ist die Feststellung, daß das

Gitoxin und das Digitaligenin in stärkeren Verdünnungen die Bernsteinsäureoxydation sogar steigern können (bis über 20 %).

Die Versuche am Skelettmuskelgewebe haben den Nachweis erbracht, daß alle untersuchten fermentativen Vorgänge unter die Giftwirkung der Digitalisstoffe fallen, was um so bemerkenswerter ist, weil man früher allgemein eine Spezifität der Digitalisglykoside für den Herzmuskel annahm.

Versuchsserie V.

In der folgenden Versuchsserie soll der Einfluß der Digitalisstoffe auf die Leberatmung dargetan werden. Die Leber wurde deswegen als Versuchsmaterial herangezogen, weil der Stoffwechsel der Leber von dem anderer Organe grundsätzlich abweicht. Es sei hier nur daran erinnert, daß der Glykogenabbau in der Leber nach anderen Gesetzen abläuft als in anderen Organen. Die Leber spaltet das Glykogen bis zur Glukose, die als Blutzucker an das Blut abgegeben wird. Die übrigen Organe dagegen spalten es zu reduzierenden Kohlenhydraten, die nicht mit der Glukose identisch sind und sich auch im Stoffwechsel abweichend verhalten.

Die Leberversuche sind in den Tabellen 13—15 wiedergegeben.

Im Gegensatz zur Muskelatmung wird die Leberatmung bei allen untersuchten Konzentrationen der Digitalisstoffe mit kleinen Einschränkungen stark angeregt. In der Wirkungsstärke ergeben sich bei den drei Stoffen erhebliche Unterschiede. Die optimale Konzentration liegt für die einzelnen Verbindungen verschieden hoch, nämlich beim Gitoxin bei der stärksten Verdünnung, beim Digitaligenin dagegen bei der stärksten Konzentration. Das Digitalin ist im Gegensatz zu seinem Genin fast unwirksam.

Tabelle 13, Glukose.
Leber, Kaninchen.

Konzentration	Digitalin				
	cmm O_2 pro ½ g n. Std.		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0	141	144	100	100	100
2.10^{-10}	121	127	86	88	87
2.10^{-9}	154	156	109	108	109
2.10^{-8}	136	137	97	95	96
2.10^{-7}	147	151	104	105	105
2.10^{-6}	152	149	101	103	102

Tabelle 14, Glukose.
Leber, Hund.

Konzentration	Digitaligenin				
	cmm O_2 pro ½ g n. Std.		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0	83	91	100	100	100
2.10^{-10}	81	84	98	93	96
2.10^{-9}	92	93	111	102	107
2.10^{-8}	81	85	98	94	96
2.10^{-7}	92	98	111	108	110
2.10^{-6}	119	124	143	137	140

Tabelle 15, Glukose.
Leber, Hund.

Konzentration	Gitoxin				
	cmm O_2 pro ½ g n. Std.		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0	64	76	100	100	100
2.10^{-10}	88	92	137	137	137
2.10^{-9}	62	65	97	97	97
2.10^{-8}	47	52	73	78	76
2.10^{-7}	51	53	79	79	79
2.10^{-6}	68	69	106	103	105

Versuchsserie VI.

Bei der Untersuchung der Stoffwechselwirksamkeit von Herzmitteln muß vor allem das Verhalten des Herzstoffwechsels berücksichtigt werden; und hier besonders der Glukoseabbau. Bekanntlich ist die Glukose der Hauptenergiespender für die Herzmuskelarbeit. Dieser Zucker wird von allen Kohlenhydraten vom Herzmuskel am leichtesten abgebaut. Was für den Skelettmuskel das Glykogen, ist für den Herzmuskel die Glukose.

Da sich aus früheren Untersuchungen ergeben hatte, daß die Giftempfindlichkeit der Herzen von artverschiedenen Tieren nicht gleich ist, wurden für die Versuche die Herzen von Hund, Rind und Kaninchen verwendet.

Die Versuchsergebnisse sind aus den Tabellen 16—21 zu ersehen.

Tabelle 16, Glukose.
Herz.

Konzentration	Digitalin					
	cmm O_2 pro $^1/_2$ g n. Stunde					
	1	2	3	4	1	2
0,0	152	156	122	128	294	307
2.10^{-10}	135	141	108	114	299	315
2.10^{-9}	148	151	108	118	346	355
2.10^{-8}	108	111	96	102	251	252
2.10^{-7}	100	101	116	120	246	250
2.10^{-6}	108	113	108	110	241	255
Versuchstier:	Hund				Rind	

Tabelle 17, Glukose.
Herz.

Konzentration	Digitalin							
	% vom Kontrollversuch							
	1	2	3	4	Mittel	1	2	Mittel
2.10^{-10}	89	91	89	89	90	101	103	102
2.10^{-9}	97	97	89	92	94	118	116	117
2.10^{-8}	71	71	79	80	76	86	82	84
2.10^{-7}	66	65	95	94	81	84	82	83
2.10^{-6}	71	73	89	86	80	82	83	83
Versuchstier:	Hund					Rind		

Tabelle 18, Glukose.
Herz.

Konzentration	Digitaligenin					
	cmm O_2 pro ½ g n. Stunde					
	1	2	3	4	1	2
0,0	128	137	106	106	304	315
2.10^{-10}	135	144	104	114	356	369
2.10^{-9}	169	172	123	131	369	385
2.10^{-8}	115	115	89	98	244	252
2.10^{-7}	121	119	108	114	286	291
2.10^{-6}	116	123	109	112	255	268
Versuchstier:	Kaninchen				Rind	

Tabelle 19, Glukose.
Herz.

Konzentration	Digitaligenin							
	% vom Kontrollversuch							
	1	2	3	4	Mittel	1	2	Mittel
2.10^{-10}	105	105	98	107	104	117	117	117
2.10^{-9}	132	126	116	123	125	121	123	122
2.10^{-8}	90	84	85	92	88	80	80	80
2.10^{-7}	94	88	102	107	98	94	93	94
2.10^{-6}	91	90	103	105	98	84	85	85
Versuchstier:	Kaninchen					Rind		

Wie aus den Tabellen hervorgeht, besteht die Wirkung der Digitalisstoffe im allgemeinen in einer Hemmung der Glukoseoxydation. Dies gilt jedenfalls uneingeschränkt für die Versuche mit Hundeherzen. Beim Rinderherzen führen die starken Verdünnungen, die therapeutisch allein in Betracht kommen, zu einer Steigerung der Glukoseoxydation (um ca. 20 %). Die zur Beobachtung kommenden

Hemmungen liegen nicht bei der stärksten Giftkonzentration, sondern bei den mittleren Verdünnungsgraden von 2.10^{-8} bis 2.10^{7-}; zumeist bei 2.10^{-8}. Der Verlauf der Wirkungskurven bei den einzelnen Stoffen ist für artverschiedene Tiere im großen und ganzen gleich, wenn sie auch gegenüber der Nullinie (Kontrollversuch) verschoben sind.

Tabelle 20, Glukose.
Herz.

Konzentration	Gitoxin					
	cmm O_2 pro ½ g n. Stunde					
	1	2	3	4	1	2
0,0	115	118	120	128	269	277
2.10^{-10}	104	107	108	120	280	288
2.10^{-9}	96	100	108	112	328	335
2.10^{-8}	91	93	76	80	252	265
2.10^{-7}	94	100	100	100	280	290
2.10^{-6}	105	109	110	108	257	244
Versuchstier:	Hund				Rind	

Tabelle 21, Glukose.
Herz.

Konzentration	Gitoxin							
	% vom Kontrollversuch							
	1	2	3	4	Mittel	1	2	Mittel
2.10^{-10}	91	91	90	94	92	108	104	106
2.10^{-9}	84	85	90	88	87	127	121	124
2.10^{-8}	79	78	63	63	71	97	96	97
2.10^{-7}	82	85	83	78	83	108	104	106
2.10^{-6}	92	92	83	84	88	92	88	90
Versuchstier:	Hund					Rind		

Versuchsserie VII.

Der Glukoseabbau im Hirngewebe vollzieht sich auf anderen Bahnen, wie der Glukoseabbau im Herzmuskelgewebe und in anderen Organen. Lediglich Lunge und Retina stimmen mit Hirngewebe überein. Sie verarbeiten die Glukose auch ohne Mitbeteiligung von Phosphat.

Die Hirnversuche sind in den Tabellen 22—24 wiedergegeben.

Tabelle 22, Glukose.
Hirn, Kaninchen.

Konzentration	Digitalin				
	cmm O_2 pro ½ g n. Std.		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0	179	190	100	100	100
$2 \cdot 10^{-10}$	182	185	102	98	100
$2 \cdot 10^{-9}$	213	223	119	117	118
$2 \cdot 10^{-8}$	156	159	87	83	85
$2 \cdot 10^{-7}$	185	188	103	99	101
$2 \cdot 10^{-6}$	180	193	100	102	101

Tabelle 23, Glukose.
Hirn, Kaninchen.

Konzentration	Digitaligenin				
	cmm O_2 pro ½ g n. Std.		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0	150	156	100	100	100
$2 \cdot 10^{-10}$	171	180	114	116	115
$2 \cdot 10^{-9}$	185	186	123	119	121
$2 \cdot 10^{-8}$	129	134	86	86	86
$2 \cdot 10^{-7}$	117	123	78	79	79
$2 \cdot 10^{-6}$	156	157	104	100	102

Tabelle 24, Glukose.
Hirn, Rind.

Konzentration	Gitoxin				
	cmm O_2 pro $^1/_2$ g n. Std.		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0	102	114	100	100	100
2.10^{-10}	104	124	102	108	105
2.10^{-9}	120	123	118	108	113
2.10^{-8}	108	111	106	97	102
2.10^{-7}	117	123	115	119	117
2.10^{-6}	108	109	106	106	106

Wie bei der Glukoseoxydation durch Herzgewebe ist auch bei Hirngewebe der Einfluß des Digitalins nur gering. In stärkeren Verdünnungen regen alle drei Stoffe die Glukoseoxydation an, am stärksten das Digitaligenin. Bei der mittleren Konzentration von 2.10^{-8} setzen Digitalin und sein Genin die Glukoseoxydation um annähernd denselben Betrag herab, während sie bei den höchsten Konzentrationen ohne Einfluß sind. Auch beim Gitoxin geht die Sauerstoffzehrung bei der Konzentration von 2.10^{-8} herunter, nicht aber unter die des Kontrollversuchs. In höheren Konzentrationen ist dann wieder eine Steigerung der Glukoseoxydation zu beobachten.

Besprechung der Wirkung der Digitalisstoffe auf die Gewebsatmung.

Da mit den Untersuchungen von Gitoxin, Digitalin und Digitaligenin die Versuche über den Einfluß der Digitalislykoside und ihrer Genine zu einem vorläufigen Abschluß gekommen sind, sollen nunmehr die einzelnen Glykoside und Genine im Zusammenhang besprochen und ihre Wirkungsweise miteinander verglichen werden.

In der ersten Uebersichtstabelle (Tabelle 25) sind die beobachteten Durchschnittswerte für die Sauerstoffzehrung auf den Kontrollversuch = 100 bezogen. In der zweiten Uebersichtstabelle (Tabelle 26) sind die Einwirkungen der Gifte bei den verschiedenen Konzentrationen durch Zeichen dargestellt.

Wie aus den Uebersichtstabellen hervorgeht, zeigt die Gewebsatmung den Giften gegenüber eine ganz verschiedene Empfindlich-

keit. Je nach den untersuchten fermentativen Vorgängen wird eine Beschleunigung oder Hemmung des fermentativen Abbaus der Nährstoffe beobachtet. Der oxydative Glykogenabbau wird einheitlich von allen Giften, Glykosiden und Geninen, enorm verschlechtert; desgleichen die Sauerstoffatmung des Skelettmuskels ohne jeden weiteren Zusatz von Brennstoffen. Ebenso steht es auch mit der Milchsäureoxydation. In starken Verdünnungen treten hin und wieder, besonders beim Abbau der Milchsäure, leichte Steigerungen der Sauerstoffaufnahme ein. Am wenigsten toxisch auf die Atmungsgröße von Muskelgewebe wirkt das Digitoxin, auf die Milchsäureoxydation das Digitoxigenin. Die Bernsteinsäureoxydation ist den Giften gegenüber verhältnismäßig unempfindlich. Dies gilt besonders für das Gitalin, Gitoxin, Digitalin und Digitaligenin. In stärkeren Verdünnungen führen einzelne Verbindungen sogar zu einer leichten Steigerung der Bernsteinsäureoxydation.

Die Leberatmung zeigt unter dem Einfluß der Gifte zumeist ein entgegengesetztes Verhalten wie der Skelettmuskel. Falls überhaupt eine Einwirkung feststellbar ist, führen sie einheitlich, von kleinen Ausnahmen abgesehen, zu einer Steigerung der Leberatmung, die sehr beträchtlich sein kann. Eine Ausnahme machen das Digitoxin und das Digitoxigenin. Diese setzen die Leberatmung herab.

Von großem theoretischen Interesse ist das Verhalten der Glukoseoxydation durch Herzmuskelgewebe, weil die Glukoseverbrennung die Energie für die gesamte Herzmuskelarbeit im wesentlichen liefert. Die Versuche zeigen im großen und ganzen ein einheitliches Ergebnis. In starken (therapeutischen) Verdünnungen regen Glykoside und Genine die Glukoseoxydation z. T. recht beträchtlich an. Die optimale Konzentration liegt einheitlich bei der Verdünnung von $2 \cdot 10^{-9}$. Es sei hier besonders hervorgehoben, daß die Herzen von artverschiedenen Tieren auf die Gifte nicht in gleicher Stärke reagieren. So bleibt z. B. beim Gitoxin und Digitalin die Steigerung des Sauerstoffverbrauches bei der Herzmuskulatur vom Hund aus. Das Lanadigin und sein Aglykon Lanadigigenin weichen in ihrem Verhalten von dem der übrigen Glykoside und Genine ab. Sie führen selbst in stärksten Konzentrationen zu einer Anregung der Glukoseverbrennung. Es sei hier besonders bemerkt, daß, wie auch bei der Oxydation von anderen Verbindungen, die maximale Hemmung meist nicht mit der stärksten Konzentration zusammenfällt, sondern bei der mittleren Verdünnung von $2 \cdot 10^{-8}$ liegt. Der günstige Einfluß von kleinen Gaben der Herzmittel läßt die Annahme als berechtigt erscheinen, daß die verbessernde Wirkung der Herzmittel auf die Herzaktion wenigstens z. T. auf eine Verbesserung des oxydativen Abbaus der Hauptenergiequelle für die Herzmuskelarbeit, der Glukose, zurückgeführt werden darf.

Die Oxydation der Glukose durch Hirngewebe verläuft qualitativ ähnlich wie diejenige beim Herzmuskel. Bei den stärkeren Ver-

dünnungen von 2.10^{-10} und 2.10^{-9} wird ganz allgemein die Glukoseverbrennung durch die Digitalisstoffe stark angeregt, und in höheren Konzentrationen verringert. Die Veratmung der Glukose durch Hirngewebe ist aber im Gegensatz zum Herzmuskelgewebe den Giften gegenüber weit weniger empfindlich. Dies gilt besonders für das Lanadigin und sein Genin, ähnlich wie es auch für diese Stoffe beim Herzmuskel der Fall ist.

Übersichtstabelle 1.

Durchschnittswerte: % vom Kontrollversuch.

Digitalisstoffe	Konzentration:					Versuchs-anordnung
	—10	—9	—8	—7	—6	
	2.10	2.10	2.10	2.10	2.10	
Digitoxin	97	82	102	113	101	
Digitoxigenin	94	52	44	54	73	
Gitalin	90	80	72	66	69	
Gitoxin	78	85	68	79	80	Muskel (Frosch)
Digitalin	84	43	64	72	53	
Digitaligenin	86	73	77	81	87	ohne Zusatz
Lanadigin	67	84	67	65	54	
Lanadigigenin	103	114	88	73	77	
Digitoxin	68	69	75	78	78	
Digitoxigenin	109	105	97	98	92	
Gitalin	80	79	57	67	62	
Gitoxin	108	116	78	80	75	Muskel (Frosch)
Digitalin	107	69	93	84	75	
Digitaligenin	75	85	49	55	59	Laktatzusatz
Lanadigin	96	90	91	79	73	
Lanadigigenin	111	94	67	66	74	
Digitoxin	37	49	79	76	71	
Digitoxigenin	85	82	52	43	47	
Gitalin	83	72	63	64	62	
Gitoxin	82	103	93	84	51	Muskel [Frosch]
Digitalin	70	57	51	37	42	
Digitaligenin	62	64	52	50	56	Glykogenzusatz
Lanadigin	71	86	60	55	50	
Lanadigigenin	93	104	86	79	73	
Digitoxin	108	100	75	87	85	
Digitoxigenin	98	97	71	75	82	
Gitalin	111	101	86	100	102	Muskel (Kaninchen)
Gitoxin	115	123	99	100	89	
Digitalin	98	103	89	98	96	ausgewaschen
Digitaligenin	116	107	93	93	104	
Lanadigin	97	83	80	84	82	Bernsteinsäure-zusatz
Lanadigigenin	93	83	87	87	89	

Übersichtstabelle 1 (Fortsetzung)

Durchschnittswerte: % vom Kontrollversuch.

Digitalisstoffe	Konzentration: −10 2.10	−9 2.10	−8 2.10	−7 2.10	−6 2.10	Versuchsanordnung
Digitoxin	92	80	87	90	87	
Digitoxigenin	85	92	74	98	96	Leber [Hund]
Gitalin	101	110	122	113	106	
Gitoxin	137	97	76	79	105	beim Digitalin
Digitalin	87	109	96	105	102	(Kaninchen)
Digitaligenin	96	107	96	110	140	
Lanadigin	100	118	121	104	114	ohne Zusatz
Lanadigigenin	88	104	90	124	210	
Digitoxin	115	139	93	80	84	
Digitoxigenin	99	102	71	77	77	
Gitalin	110	133	86	91	90	Herz (Rind)
Gitoxin	106	124	97	106	90	
Digitalin	102	117	84	83	83	
Digitaligenin	117	122	80	94	85	Glukosezusatz
Lanadigin	98	145	102	106	106	
Lanadigigenin	111	141	98	107	124	
Digitoxin	105	117	89	77	72	
Digitoxigenin	99	101	77	85	86	
Gitalin	105	122	83	89	82	Herz (Hund)
Gitoxin	92	87	71	83	88	
Digitalin	90	94	76	81	80	b. Digitaligenin
Digitaligenin	104	125	88	98	98	(Kaninchen)
Lanadigin	101	121	89	78	89	
Lanadigigenin	90	119	101	118	130	Glukosezusatz
Digitoxin	106	107	77	84	79	
Digitoxigenin	128	124	97	88	80	Hirn (Rind, Hund
Gitalin	121	119	87	96	79	
Gitoxin	105	113	102	117	106	u. Kaninchen)
Digitalin	100	118	85	101	101	
Digitaligenin	115	121	86	79	102	Glukosezusatz
Lanadigin	107	131	106	112	113	
Lanadigigenin	117	122	93	107	106	

Übersichtstabelle 2

Durchschnittswerte: % vom Kontrollversuch.

Digitalisstoffe	Konzentration: −10 2.10	−9 2.10	−8 2.10	−7 2.10	−6 2.10	Versuchsanordnung
Digitoxin	∅	—	∅	+	∅	
Digitoxigenin	—	— —	— — —	— —	— —	
Gitalin	—	—	— —	— —	— —	
Gitoxin	— —	—	— —	—	—	Muskel (Frosch)
Digitalin	—	— — —	— —	— —	— —	
Digitaligenin	—	— —	— —	—	—	ohne Zusatz
Lanadigin	— —	— —	—	— —	— —	
Lanadigigenin	∅	+	—	— —	— —	
Digitoxin	— —	— —	— —	— —	— —	
Digitoxigenin	+	∅	∅	—	—	
Gitalin	—	—	— —	— —	— —	
Gitoxin	+	+	— —	—	— —	Muskel (Frosch)
Digitalin	+	— —	—	—	— —	
Digitaligenin	— —	—	— — —	— —	— —	Laktatzusatz
Lanadigin	∅	—	—	— —	— —	
Lanadigigenin	+	—	— —	— —	— —	
Digitoxin	— — —	— — —	— —	— —	— —	
Digitoxigenin	—	—	— —	— — —	— — —	
Gitalin	—	— —	— —	— —	— —	
Gitoxin	—	∅	—	—	— —	Muskel (Frosch)
Digitalin	— —	— —	— —	— — —	— — —	
Digitaligenin	— —	— —	— —	— —	— —	Glykogenzusatz
Lanadigin	— —	—	— —	— —	— —	
Lanadigigenin	—	∅	—	— —	— —	
Digitoxin	+	∅	— —	—	—	
Digitoxigenin	∅	∅	— —	— —	—	
Gitalin	+	∅	—	∅	∅	Muskel (Kaninchen)
Gitoxin	+	+	∅	∅	—	
Digitalin	∅	∅	—	∅	∅	ausgewaschen
Digitaligenin	+	+	—	—	∅	
Lanadigin	+	—	—	—	—	Bernsteinsäure-
Landigigenin	—	—	—	—	—	zusatz

Übersichtstabelle 2 (Fortsetzung).

Durchschnittswerte: % vom Kontrollversuch.

Digitalisstoffe	Konzentration: −10 (2.10)	−9 (2.10)	−8 (2.10)	−7 (2.10)	−6 (2.10)	Versuchsanordnung
Digitoxin	—	—	—	—	—	
Digitoxigenin	—	—	— —	∅	∅	
Gitalin	∅	+	+ +	+	+	Leber (Hund)
Gitoxin	+ +	∅	— —	—	∅	b. Digitalin
Digitalin	—	+	∅	∅	∅	(Kaninchen)
Digitaligenin	∅	+	∅	+	+ +	
Lanadigin	∅	+	+ +	∅	+	ohne Zusatz
Lanadigigenin	—	∅	—	+ +	+ + +	
Digitoxin	+	+ +	—	—	—	
Digitoxigenin	∅	∅	— —	— —	— —	
Gitalin	+	+ +	—	—	—	Herz (Rind)
Gitoxin	+	+ +	∅	+	—	
Digitalin	∅	+	—	—	—	Glukosezusatz
Digitaligenin	+	+ +	—	—	—	
Lanadigin	∅	+ +	∅	+	+	
Lanadigigenin	+	+ +	∅	+	+ +	
Digitoxin	∅	+	—	— —	— —	
Digitoxigenin	∅	∅	— —	—	—	
Gitalin	∅	+ +	—	—	—	Herz (Hund)
Gitoxin	—	—	— ⊣	—	—	b. Digitaligenin
Digitalin	—	—	— ⊣	—	—	(Kaninchen)
Digitaligenin	∅	+ +	—	∅	∅	
Lanadigin	∅	+	—	— —	—	Glukosezusatz
Lanadigigenin	—	+	∅	+	+ +	
Digitoxin	+	+	— —	—	— —	
Digitoxigenin	+ +	+ +	∅	—	—	
Gitalin	+ +	+	—	∅	— —	Hirn (Rind, Hund
Gitoxin	∅	+	∅	+	+	u. Kaninchen
Digitalin	∅	+	—	∅	∅	
Digitaligenin	+	+ +	—	— —	∅	Glukosezusatz
Lanadigin	+	+ +	+	+	+	
Lanadigigenin	+	+ +	—	+	+	

Zeichenerklärung: ohne Einwirkung: ∅ = ± 5 %
leichte Steigerung bzw. Hemmung: + bzw. —: ± 6 — 20 %
starke „ „ „ : + + „ — —: ∓ 21 — 50 %
sehr starke „ „ „ : + + + „ — — —:> ∓ 50 %

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß der Digitalisglykoside Gitoxin und Digitalin, sowie dessen Aglykon Digitaligenin auf die Sauerstoffatmung der Gewebe geprüft.

Die Atmung des Muskelgewebes, die Oxydation der Milchsäure, des Glykogens und der Bernsteinsäure wird durch die drei Stoffe in höheren Konzentrationen gehemmt, und durch starke Verdünnungen z. T. gesteigert. Die Atmung von Lebergewebe wird, abgesehen von gewissen Konzentrationen, angeregt, desgleichen die Oxydation der Glukose durch Hirngewebe. Die Glukoseoxydation durch Herzmuskelgewebe verläuft bei artverschiedenen Tieren nicht gleich. Bei Verwendung von Rinder- und Kaninchenherzen findet man in starken (therapeutischen) Verdünnungen eine Steigerung der Glukoseverbrennung, bei starken Konzentrationen dagegen eine Hemmung. Bei Hundeherzen findet man bei allen Konzentrationen eine Verschlechterung des oxydativen Glukoseabbaus.

Am Schluß meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privatdozenten Dr. med. et phil. Walter Haarmann für die Ueberlassung des Themas und für die wertvollen Anregungen bei der Anfertigung zu danken.

Lebenslauf.

Als Sohn des Reichsbahnoberrates C. Buddeberg wurde ich am 3. Oktober 1901 in Oldenburg i. O. geboren. Nach dreijährigem Besuch der Vorschule besuchte ich das staatliche Gymnasium zu Oldenburg und bestand dort Ostern 1920 die Reifeprüfung. Sodann widmete ich mich an den Universitäten Tübingen, München und Göttingen dem Studium der Rechte und bestand beim Oberlandesgericht in Oldenburg im März 1924 die erste juristische Staatsprüfung. Bis zum Jahre 1929 war ich dann in Oldenburg und Eutin im juristischen Vorbereitungsdienste tätig. Darauf studierte ich seit Beginn des Wintersemesters 1929/30 Zahnheilkunde, und zwar 1 Semester in Hamburg, 3 Semester in Kiel, 1 Semester in Würzburg und 3 Semester in Münster. Die zahnärztliche Vorprüfung bestand ich Ostern 1931 in Kiel, die zahnärztliche Staatsprüfung am 17. Juli 1933 in Münster/Westfalen.

Hans Buddeberg.